



2/04: /7-17-90
RECEIVED
Merz 16/ju

90 MAY 10 PM 12:10

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicants: Joachim Bormann, Markus R. Gold,
and Wolfgang Schatton

Serial No.: 07/508,109

Filed : April 11, 1990

Title : ADAMANTANE-DERIVATIVES IN THE PREVENTION
AND TREATMENT OF CEREBRAL ISCHEMIA

Art Unit : 125

Examiner :

HON. COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS
WASHINGTON, D.C. 20231

CLAIM TO PRIORITY AND FILING OF PRIORITY DOCUMENT
..... UNDER 37 CFR 1.55 and 35 USC 119

Sir:

Herewith please find a certified copy of EPO priority application Serial No. 89106657.3 filed April 14, 1989, the right of priority of which was claimed upon filing of the above-identified application, and which claim is hereby repeated.

Respectfully submitted,

GORDON W. HUESCHEN

Dated: May 3, 1990.

715 The "H" Building
310 East Michigan Avenue
Kalamazoo, MI 49007-3949
616 382-0030 ju

Enclosures: certified copy of EPO priority application
Serial No. 89106657.3
return postal card receipt

RECEIVED

MAY 11 1990

GROUP 250

12M
12E
5/11/90

RECEIVED

MAY 11 1990

GROUP 250

RECEIVED

MAY 11 1990

GROUP 250



RECEIVED

MAY 11 1990

GROUP 250

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterlagen stimmen mit der ursprünglich eingereichten Fassung der auf dem nächsten Blatt bezeichneten europäischen Patentanmeldung überein.

The attached documents are exact copies of the European patent application described on the following page, as originally filed.

Les documents fixés à cette attestation sont conformes à la version initialement déposée de la demande de brevet européen spécifiée à la page suivante.

**CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT**

Den Haag, den
The Hague,
La Haye, le

05 APR. 1990

Der Präsident des Europäischen Patentamts
Im Auftrag
For the President of the European Patent Office
Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

L.J.M. van der Heijden

Patentanmeldung Nr.
Patent application no.
Demande de brevet n°

89106657.3

Blatt 2 der Bescheinigung
Sheet 2 of the certificate
Page 2 de l'attestation



Anmeldung Nr.: 89106657.3
Application no.:
Demande n°:

Anmeldetag: 14.04.1989
Date of filing:
Date de dépôt:

Anmelder: MERZ + CO. GmbH & CO.
Applicant(s):
Demandeur(s): Frankfurt a. Main - Bundesrepublik Deutschland

Bezeichnung der Erfindung: Verwendung von Adamantan-Derivaten zur Prävention
Title of the invention: und Behandlung der cerebralen Ischämie.
Titre de l'invention:

In Anspruch genommene Priorität(en)
Priority(ies) claimed
Priorité(s) revendiquée(s)

Staat: ---
State: ---
Pays: ---

Tag: ---
Date: ---
Date: ---

Aktenzeichen: ---
File no. ---
Numéro de dépôt: ---

Internationale Patentklassifikation: A 61 K 31/13, C 07 C 211/38
International Patent Classification:
Classification internationale des brevets:

Am Anmeldetag benannte Vertragsstaaten:
Contracting states designated at the date of filing:
Etats contractants désignés lors du dépôt:

AT-BE-CH-LI-DE-ES-FR-GB-GR-IT-LU-NL-SE

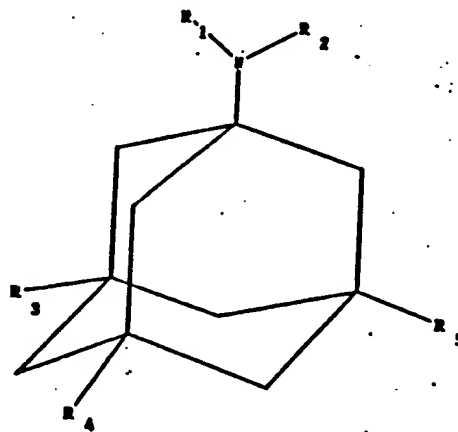
Bemerkungen:
Remarks:
Remarques:

Unsere Nr. 26 109

Merz & Co. GmbH & Co.
Eckenheimer Landstr. 100-104
6000 Frankfurt am Main 1

Verwendung von Adamantan-Derivaten zur Prävention und Behandlung der cerebralen Ischämie

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Adamantanderivaten der allgemeinen Formel



worin R_1 und R_2 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 6 C-Atomen bedeuten oder zusammengefasst mit N eine Cycloalkylgruppe mit 5 oder 6 C-Atomen darstellen, R_3 und

R₄ jeweils gleich oder verschieden sind und ausgewählt sind aus Wasserstoff, einem geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen, einem Cycloalkylrest mit 5 oder 6 C-Atomen, dem Phenylrest, und worin R₅ Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten C₁-C₆-Alkylrest darstellt.

Hierbei bedeuten verzweigte oder geradkettige C₁-C₆-Alkylreste Methyl, Ethyl, iso- und n-Propyl, n- und iso-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl und Isomere hiervon.

Die Erfindung umfasst auch die pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze der obengenannten Verbindungen.

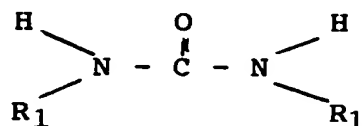
Gewisse 1-Amino-adamantane der Formel (I) sind an sich bekannt. So ist z.B. 1-Amino-3,5-dimethyladamantan Gegenstand der DE-PS 22 19 256 sowie der DE-PS 28 56 393.

Einige 3,5-disubstituierte 1-Amino-adamantane der Formel (I) sind in der US-PS 4 122 193 beschrieben. 1-Amino-3-ethyl-adamantan ist in der DE-PS 22 32 735 beschrieben.

Allgemein werden Verbindungen der Formel (I) hergestellt durch Alkylierung von Halogen-adamantan, vorzugsweise Brom- oder Chlor-adamantan. Nachfolgende weitere Halogenierung und Alkylierung liefert die einzelnen di- bzw. trisubstituierten Adamantane.

Die Einführung der Aminofunktion erfolgt entweder durch Oxidation mit Chromtrioxid und Bromierung mit HBr oder Bromierung mit Brom und Umsetzung mit Formamid und anschliessender Hydrolyse. Die Alkylierung der Aminofunktion kann nach allgemein bekannten Methoden durchgeführt werden. So lässt sich beispielsweise die Methylierung durch Reaktion mit Chlorameisensäuremethylester und nachfolgende Reduktion durchführen. Die Ethylgruppe kann durch Reduktion des entsprechenden Acetamids eingeführt werden.

Die Aminierung kann auch gemäss der US-PS 4.122 193 durch Umsetzung des entsprechenden 1-Halogen-3,5- oder -7-substituierten Harnstoffderivates der Formel



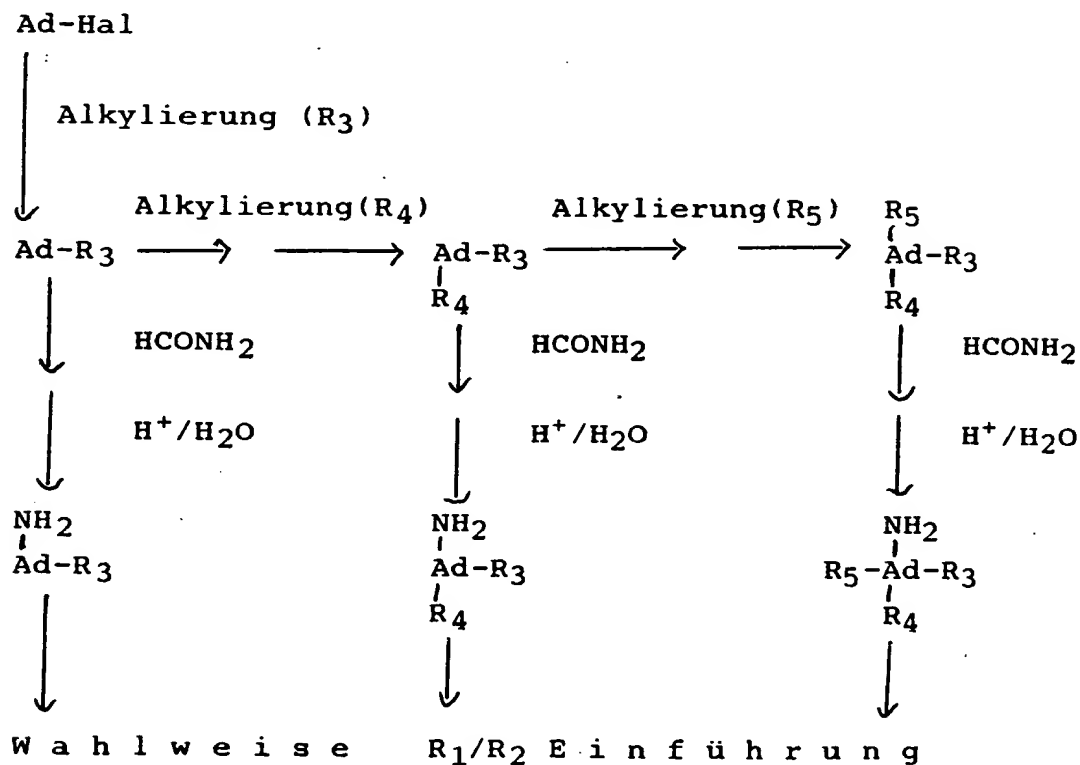
und, falls gewünscht, weiterer Alkylierung der Aminofunktion erfolgen.

Die Herstellung der Verbindungen gemäss Formel (I) ist im nachfolgenden Reaktionsschema dargestellt:

Reaktionsschema

Ad = Adamantylrest

Hal = Cl, Br



Die Alkylierung der Halogen-adamantane kann z.B. durch Friedel-Crafts-Reaktion (Einführung des Phenylrestes) bzw. durch Reaktion mit Vinylidenchlorid, anschliessender Reduktion und geeigneter Wittig-Reaktion der Aldehyde und deren Hydrierung oder durch Einschub von Ethylen und nachfolgender Alkylierung mit den entsprechenden Cupraten oder durch Einschub von Ethylen und Reduktion der Halogen-Alkyl-Adamantane oder durch Acylierung mit CO_2 und Reduktion der Carbonsäuren in an sich bekannter Weise erfolgen.

Die aus den obengenannten Druckschriften bekannten Verbindungen gemäss Formel (I) werden bislang als Mittel zur Behandlung von Morbus Parkinson und parkinsonähnlichen Erkrankungen verwendet. Ihre Wirkungsweise wird auf eine dopaminerge Beeinflussung des ZNS zurückgeführt, vermittelt entweder durch vermehrte Freisetzung oder durch Aufnahmehemmung der Transmittersubstanz Dopamin. Dadurch wird das Ungleichgewicht im Dopamin/Acetylcholinsystem aufgehoben.

Im Gegensatz zu dieser Art von Erkrankungen liegt bei der cerebralen Ischämie eine pathophysiologische Situation vor, in der die neuronalen Erregungsmechanismen aus dem Gleichgewicht geraten. Dabei führt der exzessive Einstrom von Calcium durch NMDA-Rezeptorkanäle letztlich zur Zerstörung von Nervenzellen bestimmter Hirnareale (Rothmann & Olney, Trends Neurosci 10, 1987, 299 ff).

Für die Behandlung bzw. Behebung dieser pathologischen Situation scheint daher ein bezüglich der NMDA-Rezeptorkanäle antagonistisches Eingreifen erforderlich (Kemp et al., Trends Pharmacol., Sci. 8, 1987, 414ff).

Ein solches Eingreifen kann beispielsweise mit substituierten Fluor- und Hydroxyderivaten von Dibenzo-[a,d]-cyclohepten-5,10-imin erfolgen, die in der EP-A 0 264 183 beschrieben sind.

Diese heterocyclisch-aromatischen Verbindungen sind lipo-

philer Art und weisen NMDA-Rezeptorkanal-antagonistische sowie antikonvulsive Eigenschaften auf. Sie werden nach einem relativ aufwendigen Verfahren hergestellt, wobei Enantiomerenmischungen anfallen, die in die einzelnen optischen Antipoden aufgetrennt werden können.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, chemisch einfach zugängliche Verbindungen mit einer NMDA-Rezeptorkanal-antagonistischen und einer antikonvulsiven Wirkung bereitzustellen zur Verwendung bei der Prävention und Behandlung der cerebralen Ischämie.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäss gelöst durch die Verwendung der 1-Amino-adamantane der Formel (I),

Überraschend wurde gefunden, dass bei Verwendung dieser Verbindungen die Schädigung von Hirnzellen nach einer Ischämie verhindert werden kann.

Die Adamantanderivate der Formel (I) eignen sich daher zur Prävention und zur Therapie cerebraler Ischämien nach Schlaganfall, Herzoperationen, Herzstillstand, Subarachnoidalblutungen, transienter cerebralischämischer Attacken, perinataler Asphyxie, Anoxie, Hypoglykämie, Apnoe und Morbus Alzheimer.

Beispiele erfindungsgemässer Verbindungen sind:

- 1-Amino-adamantan
- 1-Amino-3-phenyl-adamantan
- 1-Amino-methyl-adamantan
- 1-Amino-3,5-dimethyl-adamantan (Testverb.Nr. 1)
- 1-Amino-3-ethyl-adamantan (Testverbindung Nr. 2)
- 1-Amino-3-isopropyl-adamantan (Testverbindung Nr. 3)
- 1-Amino-3-n-butyl-adamantan
- 1-Amino-3,5-diethyl-adamantan (Testverbindung Nr. 4)
- 1-Amino-3,5-diisopropyl-adamantan

1-Amino-3,5-di-n-butyl-adamantan
 1-Amino-3-methyl-5-ethyl-adamantan
 1-N-Methylamino-3,5-dimethyl-adamantan (Testverb. Nr. 5)
 1-N-Ethyl-1-amino-3,5-dimethyl-adamantan (Testverb. Nr. 6)
 1-N-Isopropyl-amino-3,5-dimethyl-adamantan
 1-N,N-Dimethyl-amino-3,5-dimethyl-adamantan
 1-N-Methyl-N-isopropyl-amino-3-methyl-5-ethyl-adamantan
 1-Amino-3-butyl-5-phenyl-adamantan
 1-Amino-3-pentyl-adamantan
 1-Amino-3,5-dipentyl-adamantan
 1-Amino-3-pentyl-5-hexyl-adamantan
 1-Amino-3-pentyl-5-cyclohexyl-adamantan
 1-Amino-3-pentyl-5-phenyl-adamantan
 1-Amino-3-hexyl-adamantan
 1-Amino-3,5-dihexyl-adamantan
 1-Amino-3-hexyl-5-cyclohexyl-adamantan
 1-Amino-3-hexyl-5-phenyl-adamantan
 1-Amino-3-cyclohexyl-adamantan (Testverbindung Nr. 7)
 1-Amino-3,5-dicyclohexyl-adamantan
 1-Amino-3-cyclohexyl-5-phenyl-adamantan
 1-Amino-3,5-diphenyl-adamantan
 1-Amino-3,5,7-trimethyl-adamantan
 1-Amino-3,5-dimethyl-7-ethyl-adamantan (Testverb. Nr. 8)
 1-Amino-3,5-diethyl-7-methyl-adamantan,
 deren N-Methyl-, N,N-Dimethyl-, N-Ethyl-, N-Propyl-,
 deren N-Methyl-, N,N-Dimethyl-, N-Ethyl-, N-Propyl-,
 1-N-Pyrrolidino- und 1-N-Piperidino-Derivate,
 1-Amino-3-methyl-5-propyl-adamantan
 1-Amino-3-methyl-5-butyl-adamantan
 1-Amino-3-methyl-5-pentyl-adamantan
 1-Amino-3-methyl-5-hexyl-adamantan
 1-Amino-3-methyl-5-cyclohexyl-adamantan
 1-Amino-3-methyl-5-phenyl-adamantan
 1-Amino-3-ethyl-5-propyl-adamantan
 1-Amino-3-ethyl-5-butyl-adamantan
 1-Amino-3-ethyl-5-pentyl-adamantan

1-Amino-3-ethyl-5-hexyl-adamantan
 1-Amino-3-ethyl-5-cyclohexyl-adamantan
 1-Amino-3-ethyl-5-phenyl-adamantan
 1-Amino-3-propyl-5-butyl-adamantan
 1-Amino-3-propyl-5-pentyl-adamantan
 1-Amino-3-propyl-5-hexyl-adamantan
 1-Amino-3-propyl-5-cyclohexyl-adamantan
 1-Amino-3-propyl-5-phenyl-adamantan
 1-Amino-3-butyl-5-pentyl-adamantan
 1-Amino-3-butyl-5-hexyl-adamantan
 1-Amino-3-butyl-5-cyclohexyl-adamantan
 sowie deren Säureadditionsverbindungen.

Bevorzugte Verbindungen der Formel (I) sind jene, worin R_1 und R_2 Wasserstoff bedeuten, wie z.B. 1-Amino-3-ethyl-5,7-dimethyl-adamantan, sowie Verbindungen, worin R_1 , R_2 , R_4 und R_5 Wasserstoff bedeuten, wie z.B. 1-Amino-3-cyclohexyl-adamantan und 1-Amino-3-ethyl-adamantan.

Weiterhin bevorzugte Verbindungen sind solche, worin R_1 , R_2 und R_5 Wasserstoff bedeuten, wie z.B. 1-Amino-3-methyl-5-propyl- oder -5-butyl-adamantan, 1-Amino-3-methyl-5-hexyl- bzw. -cyclohexyl-adamantan oder 1-Amino-3-methyl-5-phenyl-adamantan.

Besonders bevorzugte Verbindungen sind 1-Amino-3,5-dimethyl-adamantan, 1-Amino-3,5-diethyl-adamantan, d.h. Verbindungen, worin R_1 , R_2 und R_5 Wasserstoff bedeuten, sowie jene, worin R_1 und R_5 Wasserstoff, R_2 Methyl oder Ethyl und R_3 und R_4 jeweils Methyl bedeuten, wie z.B. 1-N-Methylamino-3,5-dimethyl-adamantan und 1-N-Ethylamino-3,5-dimethyladamantan.

Die Adamantanderivate der Formel (I) können als solche oder in Form ihrer pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze verabreicht werden. Hierzu zählen beispielsweise die

Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Acetate, Succinate oder Tartrate, Additionsverbindungen mit Fumar-, Malein-, Zitronen- oder Phosphorsäure.

Die Verbindungen der Formel (I) werden in geeigneter Form in Mengen von etwa 0,01 bis 100 mg/kg verabreicht. Geeignete Darreichungsformen sind z.B. Kombinationen des Wirkstoffs mit üblichen pharmazeutischen Trägern und Hilfsmitteln in Form von Tabletten, Dragees, sterilen Lösungen oder Injektionen. Als pharmazeutisch verträgliche Träger können z.B. Lactose, Sucrose, Sorbit, Talcum, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Gummiarabicum, Maisstärke oder Cellulose zusammen mit Verdünnungsmitteln wie Wasser, Polyethylenglykol u.ä. verwendet werden. Feste Darreichungsformen werden nach üblichen Methoden hergestellt und können bis zu 50 mg Wirkstoff/Einheit enthalten.

Die Wirksamkeit der Verbindungen der Formel (I) wird anhand der nachfolgenden pharmakologischen Untersuchungen aufgezeigt.

A. Verdrängung der TCP-Bindung

Phencyclidin (PCP), ein bekannter NMDA-Antagonist, bindet an den mit dem NMDA-Rezeptor assoziierten Ionenkanal und blockiert den Ionentransport (Garthwaite & Garthwaite, *Neurosci. Lett.* 83, 1987, 241-246). Ferner gilt als nachgewiesen, dass PCP den Untergang von Nervenzellen als Folge cerebraler Ischämie bei Ratten zu verhindern vermag (Sauer et al., *Neurosci. Lett.* 91, 1988, 327-332).

Im folgenden wird untersucht, ob die Verbindungen der Formel (I) mit der Bindungsstelle für PCP interagieren. Hierzu wird ³H-TCP, ein Analogon von PCP, eingesetzt.

Eine Membranpräparation vom Rattencortex wird mit ^3H -TCP, einem Analogon von Phencyclidin (PCP), inkubiert (Quirion & Pert 1982, Eur.J.Pharmacol. 83:155). Für Testverbindung Nr. 1: 1-Amino-3,5-dimethyladamantan wird die Wechselwirkung mit der TCP-Bindungsstelle im Kompetitions-experiment ermittelt.

Dabei zeigt sich, dass Testverbindung Nr. 1 in der Lage ist, TCP hochwirksam aus der Bindung zu verdrängen. Der IC_{50} -Wert beträgt 89 nM. Daraus folgt, dass Testverbindung Nr. 1 an NMDA-Rezeptorkanäle bindet, und zwar dort, wo der NMDA-Antagonist PCP angreift.

B. Blockierung von NMDA-Rezeptorkanälen

Im folgenden Test wird gezeigt, dass die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel (I) ebenso wie PCP den NMDA-Rezeptorkanal blockieren.

Im patch clamp-Experiment wird der Strom durch NMDA-aktivierte Membrankanäle kultivierter Rückenmarksneurone (Maus) gemessen (Hamill et al 1981, Pflügers Arch. 312: 85-100). Dabei wird das Stromsignal der Zelle nach Gabe von 20 μM NMDA über einen Zeitraum von 20 Sekunden integriert und als Kontrollantwort (A_c) gewertet. Bei der sich anschliessenden gemeinsamen Applikation von 20 μM NMDA und 6 μM eines Adamantanderivates kann die Stärke der Substanzwirkung als relative Änderung der Kontrollantwort, A/A_c , bestimmt werden (A = Testantwort).

Die Ergebnisse sind in nachfolgender Tabelle 1 zusammengefasst:

Tabelle 1

Verbindung Nr.	1-A/A _C	n
1	0,66 \pm 0,05	14
2	0,44 \pm 0,08	7
3	0,58 \pm 0,07	7
4	0,50 \pm 0,11	5
5	0,56 \pm 0,07	7
6	0,38 \pm 0,05	7
7	0,25 \pm 0,04	11
8	0,50 \pm 0,03	6
PCP	0,50 \pm 0,04	7
MK-801	0,60 \pm 0,05	22

Werte sind angegeben als Mittelwert \pm S.E.M.

Wie hieraus ersichtlich ist, sind die Amino-adamantanderivate der Formel (I) in der Lage, den NMDA-Rezeptorkanal zu blockieren, wie es auch für PCP (Bertolini et al., Neurosci. Lett. 84, 1988, 351-355) sowie für 5-Methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]-cyclohepten-5,10-imin (MK-801) (EP-A 0 264 183) beschrieben wurde.

C. Antikonvulsive Wirkung

Mäuse werden mit 4, 12, 36, 108 und 324 mg/kg der Testsubstanz ip-appliziert (5 Tiere je Dosis). Der supermaximale Elektroschocktest wurde 40 Minuten nach der Substanzgabe angewendet, um den Schutz der Substanz vor Krämpfen zu untersuchen. Die geschützten Tiere werden über alle Dosierungen aufaddiert (Score; Maximum = 25 Tiere).

Die Ergebnisse sind in nachfolgender Tabelle 2 angegeben.

Tabelle 2

Verbindung Nr.	Antikonvulsive Wirkung (Score)	Mittelwert	ED ₅₀ (mg/kg)
1	18 16 16 15	16,3	16
2	15 14 12	13,7	30
4	16 16 11	14,3	24
5	17 17	17,0	13
Standards:			
PCP	19	19,0	9
MK-801	25	25,0	<1

Die ED₅₀-Werte sind nach Litchfield und Wilcoxon (1949) geschätzt.

Wie hieraus ersichtlich ist, sind Amino-adamantanderivate der Formel (I) in der Lage, vor elektrisch induzierten Krämpfen zu schützen. Sie sind somit antikonvulsiv wirksam.

D. Korrelation zwischen Kanalblockade und antikonvulsiver Wirkung

Es wird geprüft, ob die Wirkung der getesteten Adamantanderivate 1-8 am NMDA-Rezeptorkanal (in vitro) mit der antikonvulsiven Wirkung (in vivo) im Zusammenhang steht. Dazu wird ein x-y Diagramm der beiden Testparameter erstellt, welches in Abbildung 1 dargestellt ist.

Hieraus kann entnommen werden, dass für die Adamantane der Formel (I) eine Korrelation zwischen der Blockade des NMDA-Rezeptorkanals und der antikonvulsiven Wirkung besteht.

E. Protektion vor cerebraler Ischämie

Bei Ratten werden beide Carotis-Arterien für 10 Minuten verschlossen und im gleichen Zeitraum der Blutdruck durch Blutentnahme auf 60-80 mm Hg abgesenkt (Smith et al. 1984, Acta Neurol. Scand. 69: 385, 401). Die Ischämie wird dann durch Öffnen der Karotiden und Reinfusion des entnommenen Blutes beendet. Sieben Tage danach werden die Gehirne der Versuchstiere histologisch auf Zellveränderungen in der CA1-CA4-Region des Hippocampus untersucht und der prozentuale Anteil der Neuronenuntergänge ermittelt. Die Wirkung von Testverbindung Nr. 1 wird nach Einmalgabe von 5 mg/kg und 20 mg/kg ip eine Stunde vor der Ischämie geprüft.

Die Ergebnisse sind in nachfolgender Tabelle 3 zusammengefasst:

Tabelle 3

Areal	Kontrolle	Testverbindung Nr. 1	
		5 mg/kg (n=5)	20 mg/kg (n=6)
CA1	80,2 \pm 1,5	83,0 \pm 2,2	53,1 \pm 6,1**
CA3	3,6 \pm 1,1	7,3 \pm 1,8	2,7 \pm 1,0
CA4	1,4 \pm 0,4	3,7 \pm 1,7	0,6 \pm 0,3

Die Werte sind angegeben als Prozent der geschädigten Neuronen \pm S.E.M.

Signifikanz der Mittelwertdifferenz: **p < 0,01 (U-Test)

Hieraus ergibt sich, dass präischämische Applikation von 20 mg/kg der Testverbindung Nr. 1 die postischämischen neuronalen Zellschäden im CA1-Areal des Rattenhippocampus statistisch signifikant reduziert. Unter der Behandlung werden physiologische Parameter (z.B. Blutdruck, Körpertemperatur) nicht verändert. Die Ergebnisse zeigen ferner, dass die Verbindungen gemäss Formel (I) eine neuroprotektive Wirkung bei cerebraler Ischämie haben.

Die Erfindung wird anhand der folgenden Beispiele erläutert.

Beispiel 1

Injektionslösung

Zur Herstellung einer 0,5%igen Lösung werden 0,5% Wirkstoff und 0,8% Natriumchlorid DAB 9 in bidestilliertem Wasser gelöst. Die Lösung wird durch ein Entkeimungsschichtenfilter filtriert, in 2-ml-Ampullen abgefüllt und 20 Minuten bei 120°C im Autoklav heiss-sterilisiert.

Beispiel 2

Lösung

1% Wirkstoff wird in demineralisiertem Wasser gelöst. Die Lösung wird vor der Abfüllung filtriert.

Beispiel 3

Tabletten

1 Tablette besteht aus:

Wirkstoff	10,0 mg
Milchzucker	67,5 mg
Mikrokristalliner Cellulose	18,0 mg
Talcum	<u>4,5 mg</u>
	100,0 mg

Die Substanzen werden gemischt und im Direkttablettierverfahren ohne Granulation zu Tabletten à 100 mg verpresst.

Beispiel 4

Dragees

Es werden, wie unter Tabletten beschrieben, 6 mm Dragee-Kerne mit einem Gewicht von 100 mg hergestellt. Die Hülle wird nach dem Zuckerdragiervverfahren aufgetragen: Der Kern wird zunächst mit Dragiersuspension angedeckt, dann mit Farbsirup gefärbt und schliesslich poliert.

Die Drageehülle besteht aus:

Zucker	65,0 mg
Talcum	39,0 mg
Calciumcarbonat	13,0 mg
Gummiarabicum	6,5 mg
Maisstärke	3,7 mg
Schellack	1,1 mg
Polyethylenglykol 6000	0,2 mg
Magnesia usta	1,3 mg
Farbstoff	<u>0,2 mg</u>
	130,0 mg

Gesamtdragee-Gewicht = 230 mg

Beispiel 5

Zur Herstellung einer 0,01%igen Infusionslösung werden 0,01% Wirkstoff und 5% Laevulose in bidestilliertem Wasser gelöst. Die Lösung wird durch Entkeimungsfilter filtriert, in 500 ml Infusionsflaschen abgefüllt und sterilisiert.

Das Beispiel bezieht sich auf 50 mg Wirkstoff pro Einzeldosis.

Beispiel 6

Synthese von 1-Amino-3-isopropyl-adamantan-Hydrochlorid (Testverbindung Nr. 3)

A. Die Darstellung von Adamantancarbonsäuremethylester(I)

1,0 Mol Adamantancarbonsäure werden in 600 ml Methanol gerührt. Unter Eiskühlung werden innerhalb 1h 1,53 Mol Acetylchlorid zugetropft. Das Eisbad wird entfernt und das

Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur kommen lassen, anschliessend wird 3h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt und destilliert. (97% Ausbeute)

B. Darstellung von Isopropyl-adamantan(II)

0,5 Mol Magnesiumspäne werden in 50 ml absolutem Ether vorgelegt und 0,5 Mol Methyljodid unter Feuchtigkeitsausschluss so zugetropft, dass der Ether siedet. Anschliessend erwärmt man auf dem Wasserbad bis alles Magnesium gelöst ist.

Zu dieser Lösung tropft man bei Raumtemperatur eine Lösung von 0,2 Mol Adamantancarbonsäuremethylester(I) in absolutem Ether. Nach erfolgter Zugabe erhitzt man 3h zum Rückfluss. Nach dem Abkühlen hydrolysiert man mit Eis und versetzt mit Ammoniumchloridlösung bis der Niederschlag gelöst ist. Die Etherphase wird abgetrennt, die wässrige Phase 2x mit Ether gewaschen und die vereinigten organischen Phasen mit Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. (Ausbeute 93%)

C. Darstellung von Isopropen-adamantan(III)

0,25 Mol Isopropyl-adamantan(II) werden in 500 ml Essigsäureanhydrid bei 160°C 12h gerührt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch auf 1 l Eiswasser gegossen und mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird im Vakuum destilliert. (Ausbeute 66%)

D. Darstellung von Isopropyl-adamantan(IV)

0,074 Mol Adamantylisopropen(III) werden in 100 ml absolutem Ethanol gelöst. Man gibt 4 g Palladium (5% auf Aktiv-

kohle) zu und hydriert 24 h bei Raumtemperatur unter Rühren. Danach wird vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. (Ausbeute 91%)

E. Darstellung von 1-Brom-3-isopropyl-adamantan(V)

0,034 Mol Isopropyl-adamantan(VI) werden mit dem zehnfachen Überschuss an Brom versetzt (0,033 Mol). Man erwärmt langsam und rührt 4h unter Rückfluss. Anschliessend lässt man abkühlen und giesst auf Eiswasser. Das überschüssige Brom wird mit Natriumsulfit zersetzt, bis die wässrige Lösung entfärbt ist. Danach extrahiert man mit Ether, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Natriumbicarbonat-Lösung, trocknet mit Magnesiumsulfat, filtriert und engt im Vakuum ein. Der erhaltene Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. (Ausbeute 83%)

F. Darstellung von 1-N-Formyl-3-isopropyl-adamantan(VI)

0,028 Mol 1-Brom-3-isopropyl-adamantan(V) werden mit 40 ml Formamid 12 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. (Ausbeute 82%)

G. Darstellung von 1-Amino-3-isopropyl-adamantan-Hydrochlorid

0,023 Mol 1-N-Formyl-3-isopropyl-adamantan(VI) werden mit 100 ml 15%iger Salzsäure versetzt und 24h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abfiltriert und aus Isopropanol umkristallisiert. (Ausbeute 57%)

Beispiel 7

Synthese von 1-Amino-3-cyclohexyl-adamantan-Hydrochlorid (Testverbindung Nr. 7)

A. Darstellung von 1-Phenyl-adamantan(I)

0,068 Mol Eisen(III)-chlorid werden in 20 ml absolutem Benzol zum Sieden erhitzt. Unter Rühren werden 0,0186 Mol 1-Brom-adamantan, in 30 ml abs. Benzol gelöst, zugetropft. Danach wird 3 h zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird nach dem Abkühlen auf Eis/Salzsäure gegossen, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase noch zwei Mal mit Benzol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, mit Calciumchlorid getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. (Ausbeute 80%)

B. Darstellung von 1-Hydroxy-3-phenyl-adamantan(II)

Zu einer Lösung aus 0,03 Mol Chromtrioxid in 20 ml Eisessig und 20 ml Essigsäureanhydrid werden bei 0°C 0,0095 Mol 1-Phenyl-adamantan zugegeben und 24 h bei 4°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann auf Wasser gegossen und drei Mal mit Pentan extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit 20 ml 2N NaOH und 50 ml Methanol hydrolysiert. Das Methanol wird anschliessend im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Wasser verdünnt. Dann wird drei Mal mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird aus Cyclohexan umkristallisiert. (Ausbeute 50%)

Lit.: H.Stetter, M.Schwarz u. A.Hirschhorn, Chem.Ber. (1959), 92,1629-35.

C. Darstellung von 1-Brom-3-phenyl-adamantan(III)

0,03 Mol 3-Phenyl-adamantanol(II) werden mit 100 ml 40%iger HBr in Eisessig 20min bei 60°C und 30min bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. (Ausbeute 68%)

Lit.: W.Fischer u. C.A.Grog, Helvetica Chim.Acta (1976), 59,1953.

D. Darstellung von 1-N-Formyl-3-phenyl-adamantan(IV)

0,03 Mol 1-Brom-3-phenyl-adamantan(III) werden mit 50 ml Formamid 12h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen giesst man das Reaktionsgemisch auf Wasser und extrahiert mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. (Ausbeute 80%)

E. Darstellung von 1-Amino-3-phenyl-adamantan-Hydrochlorid(V)

0,02 Mol 1-N-Formyl-3-phenyl-adamantan(IV) werden mit 100ml 15%iger Salzsäure 24h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abfiltriert und aus Isopropanol umkristallisiert. (Ausbeute 60%)

F. Darstellung von 1-Amino-3-cyclohexyl-adamantan(VI)

0,011 Mol 1-Amino-3-phenyl-adamantan(V) werden in 150ml Eisessig gelöst, mit 0,3 g Platinoxid (1% of Aktivkohle) versetzt und bei 3 bar Wasserstoffdruck in einer

Parr-Apparatur bei 35°C hydriert. Anschliessend wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wird mit Methanol aufgenommen und das Produkt mit Ether ausgefällt, abgesaugt und getrocknet. (Ausbeute 70%)

Beispiel 8

Synthese von 1-Amino-3,5-dimethyl-7-ethyl-adamantan-Hydrochlorid (Testverbindung Nr. 8)

A. Darstellung von 1-Brom-3,5-dimethyl-adamantan(I)

0,5 Mol 1,3-Dimethyl-adamantan werden mit dem zehnfachen Überschuss an Brom versetzt (5 Mol). Man erwärmt langsam und rührt 4h unter Rückfluss. Anschliessend lässt man abkühlen und giesst auf Eiswasser. Das überschüssige Brom wird mit Natriumsulfit zersetzt, bis die wässrige Lösung entfärbt ist. Danach extrahiert man mit Ether, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Natriumbicarbonat-Lösung, trocknet mit Magnesiumsulfat, filtriert und engt im Vakuum ein. Der erhaltene Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. (Ausbeute 83%)

B. Darstellung von 1-(2-Brom-ethyl)-3,5-dimethyl-adamantan(II)

1,4 Mol 1-Brom-3,5-dimethyl-adamantan(I) werden bei -75°C in Hexan mit 0,6 Mol Aluminiumbromid versetzt. Danach leitet man 20 bis 30 Minuten Ethylen durch die Lösung, rührt 5min. nach und giesst das Reaktionsgemisch auf Eiswasser. Man extrahiert mit Ether, trocknet die organische Phase und engt diese ein. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. (Ausbeute 48%)

C. Darstellung von 1,3-Dimethyl-5-ethyl-adamantan(III)

0,5 Mol 1-(2-Brom-ethyl)-3,5-dimethyl-adamantan(II) werden in Toluol gelöst und mit 0,55 Mol Natrium-bis(2-methoxy-ethoxy)-dihydro-aluminat versetzt und 3h zum Sieden erhitzt. Nach dem Hydrolysieren wird die organische Phase abgetrennt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird durch Vakuumdestillation gereinigt. (Ausbeute 86%)

D. Darstellung von 1-Brom-3,5-dimethyl-7-ethyl-adamantan(IV)

0,4 Mol 1,3-Dimethyl-5-ethyl-adamantan(III) werden mit dem zehnfachen Überschuss an Brom versetzt (4 Mol). Man erwärmt langsam und rührt 4h unter Rückfluss. Anschliessend lässt man abkühlen und giesst auf Eiswasser. Das überschüssige Brom wird mit Natriumsulfit zersetzt, bis die wässrige Lösung entfärbt ist. Danach extrahiert man mit Ether, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Natriumbicarbonat-Lösung, trocknet mit Magnesiumsulfat, filtriert und engt im Vakuum ein. Der erhaltene Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. (Ausbeute 86%)

E. Darstellung von 1-N-Formyl-3,5-dimethyl-7-ethyl-adamantan(V)

0,2 Mol 1-Brom-3,5-dimethyl-7-ethyl-adamantan(IV) werden mit 150 ml Formamid 12h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. (Ausbeute 82%)

F. Darstellung des 1-Amino-3,5-dimethyl-7-ethyl-adamantan-Hydrochlorids(VI)

0,2 Mol 1-N-Formyl-3,5-dimethyl-7-ethyl-adamantan(V) werden mit 100 ml 15%iger Salzsäure versetzt und 24h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abfiltriert und aus Isopropanol umkristallisiert. (Ausbeute 57%)

Beispiel 9

Synthese von 1-N-Methylamino-3,5-dimethyl-adamantan
(Testverbindung Nr. 5)

0,1 Mol des entsprechend substituierten Amino-adamantans (1-Amino-3,5-dimethyl-adamantan) werden mit 0,15 Mol Chlorameisensäureethylester und Kaliumcarbonat in Aceton gelöst und 8h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird filtriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand getrocknet. Das Rohprodukt (0,05 Mol) wird mit 0,1 Mol Natrium-bis-(2-methoxy-ethoxy)-dihydroaluminat in Toluol versetzt und 3h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit verd. HCl hydrolysiert, die organische Phase getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Destillation gereinigt.

Beispiel 10

Synthese von 1-Amino-3-ethyl-5-phenyl-adamantan

A. Darstellung von 1-Brom-3-ethyl-adamantan(I)

0,034 Mol Ethyl-adamantan werden mit dem zehnfachen Überschuss an Brom versetzt (0,33 Mol). Man erwärmt langsam und rührt 4h unter Rückfluss. Anschliessend lässt man abkühlen

und giesst auf Eiswasser. Das überschüssige Brom wird mit Natriumsulfit zersetzt, bis die wässrige Lösung entfärbt ist. Danach extrahiert man mit Ether, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Natriumbicarbonat-Lösung, trocknet mit Magnesiumsulfat, filtriert und engt im Vakuum ein. Der erhaltene Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. (Ausbeute 83%)

B. Darstellung von 1-Ethyl-3-phenyl-adamantan(II)

0,068 Mol Eisen(III)-chlorid werden in 20 ml absolutem Benzol zum Sieden erhitzt. Unter Rühren werden 0,0186 Mol 1-Brom-3-ethyl-adamantan(I), in 30 ml abs. Benzol gelöst, zugetopft. Danach wird 3h zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird nach dem Abkühlen auf Eis/Salzsäure gegossen, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase noch zwei Mal mit Benzol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, mit Calciumchlorid getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. (Ausbeute 80%)

C. Darstellung von 1-Ethyl-3-hydroxy-5-phenyl-adamantan(III)

Zu einer Lösung aus 0,03 Mol Chromtrioxid in 20 ml Eisessig und 20 ml Essigsäureanhydrid werden bei 0°C 0,0095 Mol 1-Ethyl-3-phenyl-adamantan(II) zugegeben und 24h bei 4°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann auf Wasser gegossen und drei Mal mit Pentan extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mit 20 ml 2N NaOH und 50 ml Methanol hydrolysiert. Das Methanol wird anschliessend im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Wasser verdünnt. Dann wird drei Mal mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird

getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird aus Cyclohexan umkristallisiert. (Ausbeute 50%)
Lit.: H.Stetter, M.Schwarz u. A.Hirschhorn, Chem. Ber. (1959), 92, 1629-35

D. Darstellung von 1-Brom-3-ethyl-5-phenyl-adamantan(IV)

0,03 Mol 1-Ethyl-3-hydroxy-5-phenyl-adamantan(III) werden mit 100 ml 40%iger HBr in Eisessig 20min. bei 60°C und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. (Ausbeute 68%)
Lit.: W.Fischer u. C.A.Grog, Helvetica Chim.Acta (1976), 59, 1953

E. Darstellung von 1-N-Formyl-3-ethyl-5-phenyl-adamantan(V)

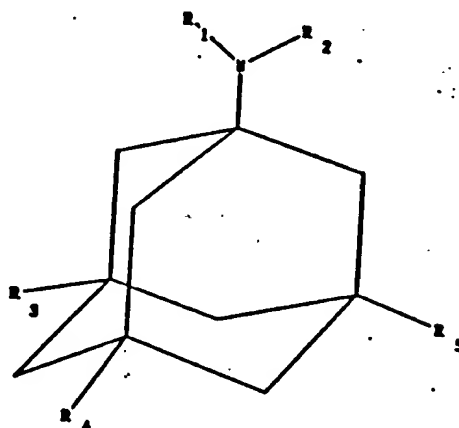
0,03 Mol 1-Ethyl-3-hydroxy-5-phenyl-adamantan(IV) werden mit 50 ml Formamid 12h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen giesst man das Reaktionsgemisch auf Wasser und extrahiert mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. (Ausbeute 80%)

F. Darstellung von 1-Amino-3-ethyl-5-phenyl-adamantan-Hydrochlorid(VI)

0,02 Mol 1-N-Formyl-3-ethyl-5-phenyl-adamantan(V) werden mit 100 ml 15%iger Salzsäure 24h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abfiltriert und aus Isopropanol umkristallisiert. (Ausbeute 60%)

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verwendung von Adamantan-Derivaten der allgemeinen Formel



worin R_1 und R_2 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 6 C-Atomen bedeuten oder zusammengekommen mit N eine Cycloalkylgruppe mit 5 oder 6 Ringgliedern darstellen,

R_3 und R_4 jeweils gleich oder verschieden sind und ausgewählt sind aus Wasserstoff, einem geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen, einem Cycloalkylrest mit 5 oder 6 C-Atomen, dem Phenylrest, und worin R_5 Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten C_1 - C_6 -Alkylrest darstellt, sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze, zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung der cerebralen Ischämie.

2. Verwendung gemäss Anspruch 1, wobei R_1 , R_2 und R_5 Wasserstoff bedeuten.

3. Verwendung gemäss Anspruch 2, wobei R_1 , R_2 und R_5 Wasserstoff und R_3 und R_4 Methyl bedeuten.

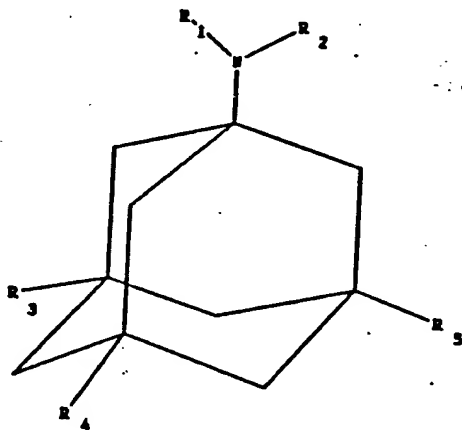
4. Verwendung gemäss Anspruch 2, wobei R_1 , R_2 und R_5 Wasserstoff und R_3 und R_4 Ethyl bedeuten.
5. Verwendung gemäss Anspruch 1, wobei R_1 , R_2 , R_4 und R_5 Wasserstoff und R_3 Ethyl, Isopropyl oder Cyclohexyl bedeuten.
6. Verwendung gemäss Anspruch 1, wobei R_2 und R_5 Wasserstoff bedeuten.
7. Verwendung gemäss Anspruch 6, wobei R_3 und R_4 Methyl, R_2 und R_5 Wasserstoff und R_1 Methyl oder Ethyl bedeuten.
8. Verwendung gemäss Anspruch 1, worin R_1 und R_2 Wasserstoff bedeuten.
9. Verwendung gemäss Anspruch 8, worin R_1 und R_2 Wasserstoff, R_3 Ethyl und R_5 und R_7 Methyl bedeuten.
10. Verwendung gemäss einem der Ansprüche 1-9 zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Morbus Alzheimer.
11. 1-Amino-3-cyclohexyl-adamantan.
12. 1-Amino-3-ethyl-5,7-dimethyl-adamantan.

14.04.88

Zusammenfassung

Verwendung von Adamantan-Derivaten zur Prävention und Behandlung der cerebralen Ischämie

Verwendung von Adamantan-Derivaten der allgemeinen Formel



(I)

worin R₁ und R₂ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 6 C-Atomen bedeuten oder zusammengekommen mit N eine Cycloalkylgruppe mit 5 oder 6 Ringgliedern darstellen, R₃ und R₄ jeweils gleich oder verschieden sind und ausgewählt sind aus Wasserstoff, einem geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen, einem Cycloalkylrest mit 5 oder 6 C-Atomen, dem Phenylrest, und worin R₅ Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten C₁-C₆-Alkylrest darstellt, sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze, zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung der cerebralen Ischämie.

